

# СИСТЕМНІ ХВОРОБИ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ: ДОСВІД РОБОТИ

В.В. Чоп'як<sup>1</sup>  
Г.О. Потьомкіна<sup>1</sup>  
М.Ю. Синьська<sup>2</sup>  
А.М. Гаврилюк<sup>1</sup>  
О.В. Синьський<sup>2</sup>  
І.В. Вальчук<sup>1</sup>  
Х.О. Ліщук-Якимович<sup>1</sup>  
Н.В. Марітчак<sup>1</sup>  
Н.Е. Личковська<sup>2</sup>  
Я.Ф. Толстяк<sup>2</sup>  
Т.В. Головач<sup>2</sup>  
О.М. Недішко<sup>1</sup>  
К.В. Горбаль<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

<sup>2</sup>Львівська обласна клінічна лікарня

**Ключові слова:** системні хвороби сполучної тканини, вторинний імунодефіцит, імунодіагностика.

Системні хвороби сполучної тканини (СХСТ) характеризуються системним імунозалежним запаленням сполучної тканини з прогресуючою їх дезорганізацією. За поширеністю СХСТ разом з іншими ревматичними хворобами займають 3-тє місце в загальній структурі соматичних хвороб після хвороб органів кровотворення та шлунково-кишкового каналу, охоплюючи понад 4 млн (8%) населення світу. З приводу різних хвороб кістково-м'язової системи у 2006 р. в Україні госпіталізовано 491 500 осіб, що становить 5,9% загальної кількості госпіталізованих серед дорослих і підлітків. Найчастіше з діагнозом ревматоїдний артрит (РА), поширеність якого в Україні становить 126,2 на 100 тис. (2006 р.) дорослого населення (Коваленко В.М., 2007). Системний червоний вовчак (СЧВ) — системне автоімунне захворювання невідомої етіології, яке найчастіше розвивається у жінок репродуктивного віку. Смертність від СЧВ у 3 рази вища, ніж у загальній популяції (Насонов Е.Л., 2008; Ippolito A., Petri M., 2008). Поширеність СЧВ у 2006 р. становила 6,6 на 100 тис. населення. Первинна захворюваність на РА та СЧВ у 2006 р. становила 16,7 та 0,8 на 100 тис. населення відповідно (Коваленко В.М., 2007). За останні роки основною причиною збільшення кількості пацієнтів із СХСТ є значно більша можливість їх діагностики, хоча раннє виявлення цієї патології затруднене внаслідок неможливості констатації дебюту і навіть перебігу, бо вони розвиваються під масками різних синдромів, у тому числі імунопатологічних. Водночас СХСТ становлять значну соціальну проблему, зумовлюють великі економічні затрати через розвиток ранньої інвалідності, тимчасової непрацездатності у людей молодого та середнього віку (Коваленко В.М., 2007; Jonson S.R. et al., 2006). Однак, на думку провідних спеціалі-

**Резюме.** Робота присвячена аналізу нозологічної структури системних хвороб сполучної тканини серед стаціонарних хворих Львівської обласної клінічної лікарні протягом 2000–2008 рр. Результати імунологічних досліджень свідчать, що в пацієнтів з автоімунною патологією на тлі застосування імуносупресивної терапії формується імунодефіцитне порушення етіологічної, патогенетичної, клінічної форми, яке потребує застосування різних імунотропних препаратів залежно від клініко-імунологічних особливостей.

тів України ці показники залишаються заниженими, а статистична звітність потребує подальшого вдосконалення. На сьогодні надання допомоги таким хворим потребує розвитку, перш за все, через появу на ринку нових високоефективних засобів базової та протизапальної терапії, в тому числі імунобіологічних препаратів (Коваленко В.М. и співавт., 2004; Шуба Н.М., 2004; Зорин Н.А. и соавт., 2005; Протокольний підхід з надання медичної допомоги хворим на автоімунні ревматичні хвороби, 2007; Сигидин А.Я., Лукина Г.В., 2008). Однак у зв'язку з використанням для лікування пацієнтів із СХСТ потужної імуносупресивної терапії підвищилася частота імунозалежних ускладнень (Петров А.В., Белоглазова К.В., 2008), в тому числі імунодефіцитних порушень (D.84.8) (набутих імунодефіцитних синдромів). Тому рання якісна діагностика, адекватно вчасно призначене, патогенетично обґрунтоване лікування, профілактика СХСТ — надзвичайно важлива медико-соціальна проблема.

Етіологія СХСТ досі залишається нез'ясованою, у зв'язку з чим продовжується вивчення причин розвитку цієї патології. Це хвороби з мультифакторним типом успадкування, схильність до яких формується за участю генетичного компонента і факторів довкілля. Тригерні фактори, які сприяють розвитку СХСТ і запускають патологічні процеси — це вірусні чи бактеріальні інфекції, гормональний дисбаланс, стрес, інсоляція, переохолодження, вакцинація тощо (Коваленко В.М., 2007; Насонов Е.Л., 2008; Протокольний підхід з надання медичної допомоги хворим на автоімунні ревматичні хвороби, 2007; Cutolo M. et al., 2002; Lee P.P. et al., 2007; Niller H.H. et al., 2008).

Як зазначено вище, у розвитку СХСТ важливу роль відіграє спадковість. Для більшості цих хвороб характерний зв'язок з успадкуванням певних видів

антигенів HLA-I (в основному, локусу В) і HLA-II класу (DR- і DQ-локусів) (Гусева І.А., Насонов Е.Л., 2008). Провідну роль у формуванні імунологічного запалення при цій патології відіграють: підвищення кількості активованих Т-лімфоцитів, активна їх міграція в позасудинний простір з подальшою стимуляцією ними продукції цитокінів; змінений цитокиновий профіль з домінуючим синтезом цитокінів з прозапальною деструктивною дією (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-6, ІНФ- $\gamma$ ); активація адгезивних молекул та хемотаксису з формуванням змішаних лімфоцитарних інфільтратів; активація В-клітинної ланки з підвищенням синтезом аутоантитіл; активація процесів руйнування власних клітин, в тому числі посилення процесів апоптозу, що стає причиною підвищення концентрації біологічно активних речовин, таких як простагландинів, металопротеїназ, які посилюють запалення і деструкцію тканин; активація проліферативних процесів через цитокинову стимуляцію ендотеліальних клітин і фібробластів; активація популяції та субпопуляції Т-лімфоцитів, синтезу ними певних цитокінів (прозапальних і протизапальних) (O'Garra A., 1998; Шуба Н.М., 2004; Коваленко В.М. і співавт., 2004; Коваленко В.М., 2007; Протокольний підхід з надання медичної допомоги хворим на аутоімунні ревматичні хвороби, 2007; Насонов Е.Л., 2008; Сигидин А.Я., Лукина Г.В., 2008; Нейко Є.М. та співавт., 2008; Pan Y., Sawalha A.H., 2009). Таким чином, до провідних механізмів розвитку агресивного аутоімунного запального процесу в пацієнтів із СХСТ належать генетичні, мімікринічні, цитокинові, поліклонально-активаційні, імуно-дезорганізаційні механізми на тлі як стимулюючих, так й інгібуючих імуних процесів.

Незважаючи на те що загальний патогенез СХСТ пов'язаний з імуним запаленням, кожна нозологічна форма має свої характерні особливості. Так, при РА пошкоджується, головним чином, сполучна тканина капсули суглобів. У патогенезі хвороби важливу роль відіграють імуні комплекси. При СЧВ порушується структура ДНК, утворюються антитіла до компонентів ядра і цитоплазми — ДНК, РНК, гістонів, нуклеопротеїдів, що стає причиною поліморфних змін багатьох органів і тканин, в першу чергу в шкірі, судинах, нирках, серці (Созина А.В., 2008). Системна склеродермія (ССД) характеризується склеротичними і атрофічними змінами шкіри через порушення синтезу колагену. Для вузликового поліартеріїту характерний імунокомплексний механізм ураження артерій середнього і дрібного калібру внаслідок фібриноїдного некрозу середнього шару оболонки судинної стінки, розвитку проліферативної клітинної реакції в зовнішньому шарі з подальшим формуванням склерозу, утворенням вузликів, що призводить до вторинних змін внутрішніх органів (Cutolo M. et al., 2002; Зорин Н.А. і соавт., 2005; Бенца Т., 2005; D'Cruz D.P. et al., 2007; Гусева І.А., Насонов Е.Л., 2008; Насонов Е.Л., 2008). Група ревматичних хвороб постійно розширюється за рахунок включення в неї нових нозологічних форм, патогенез яких пов'язаний із системною дезорганізацією сполучної тканини і судин. Зокрема, включено анкілозивний спондилоартрит (АС) — хвороба Бех-

терева (ураження суглобово-зв'язкового апарату хребта з подальшим формуванням кісткового анкілозу) і дерматоміозит (ДМ) (системне ураження попереочно-смуғастих гладких м'язів).

Проведено аналіз звітності щодо складу, термінів та результатів лікування пацієнтів із СХСТ, які перебували на стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні (ЛОКЛ) у 2000–2008 рр. (завідувач М.Ю. Синенька). Для верифікації діагнозу застосовували клінічні, інструментальні, загальні лабораторні, спеціальні імунологічні дослідження: загальний аналіз крові з визначенням відносної та абсолютної кількості імунокомпетентних клітин крові; визначення рівня циркулюючих імуних комплексів (ЦІК); сироваткових IgG, IgM, IgA, за необхідності загального і специфічного IgE; загальної комплементарної активності сироватки крові; дослідження кількісних та функціональних показників фагоцитозу нейтрофільних гранулоцитів та моноцитів; популяційного і субпопуляційного складу лімфоцитів за допомогою моноклональних антитіл та проточної цитометрії (Kuhn A. et al., 2009); титру специфічних аутоантитіл, кріопроби, серологічні та молекулярно-генетичні методи для ідентифікації інфекційних збудників. Окрім цього, завдяки тісно налагодженій науковій співпраці співробітників кафедри клінічної імунології та алергології з науковцями та практикуючими лікарями Польщі, зокрема з інститутом ревматології Польської академії медичних наук (директор — професор В. Маслінський), кров більшості пацієнтів із СХСТ обстежується на наявність різних видів ядерних, мембранних, цитоплазматичних аутоантитіл, також налагоджена співпраця співробітників кафедри клінічної імунології та алергології з науковцями Львівського інституту біології клітини НАН України, відділом регуляції та проліферації клітин та апоптозу (завідувач — член-кореспондент НАН України Р.С. Стойка), де обстежувалася кров пацієнтів із СХСТ на активність апоптозу лімфоцитів різними методами (лектин-індукований метод, метод з пропідієм йодидом PI (мембрана апоптотичних лімфоцитів пенетрована для PI), DAPI (конденсація та фрагментація ядра апоптотичних лімфоцитів), та визначали каталітично активні антитіла (протабзими) IgG до гістону H<sub>1</sub>, у хворих з уперше діагностованим СЧВ (Bilyu R. et al., 2007; Janko C. et al., 2008).

У 2000–2008 рр. в ревматологічному відділенні ЛОКЛ, яка є клінічною базою кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, на стаціонарному лікуванні перебували 10 253 хворих віком від 17 до 81 року. Серед них 3928 (38,3%) пацієнтів із СХСТ. За цей період кількість хворих, які знаходились на стаціонарному лікуванні, зросла від 500 у 2000 р. до 1209 у 2008, тобто збільшилась у 2,5 раза.

Розподіл хворих за нозологічною структурою був таким: хвороби-кістково-м'язової системи та сполучної тканини — 51,4%, з яких РА становив 26,8%, СЧВ — 3,3%, системні васкуліти — 3,2%, ССД — 2,8%. За цей період кількість хворих на хвороби

кістково-м'язової системи та сполучної тканини збільшилася на 67%, в тому числі на РА — у 2,3 раза, на СЧВ — у 2, 2 рази, на ССД — у 2 рази, на системні васкуліти — у 3 рази. Завдяки вдосконаленню діагностики підвищилась частота виявлення синдрому Черджа — Стросса та криоглобулінемічного васкуліту. Що стосується розподілу пацієнтів із СХСТ за статтю, то, зазвичай, хворіють на цю патологію жінки. Співвідношення між хворими чоловіками та жінками становило 1:2. За звітний період збільшилася кількість хворих молодого і середнього віку. Вік більшості (68%) хворих становив 20–49 років.

Верифікація кожної ревматологічної хвороби проводилася на основі відповідної кількості діагностичних критеріїв, наведених у міжнародних (Насонов Е.Л., 2008) та вітчизняних протоколах (Протокольний підхід з надання медичної допомоги хворим на аутоімунні ревматичні хвороби, 2007).

За наведений період у 2908 хворих діагностовано РА (М06.9). Окрім загальноприйнятих лабораторних методів, для діагностики цієї патології в ревматологічному відділенні ЛОКЛ почали активно використовувати визначення антитіл циклічного цитрулінового пептиду (анти-ЦЦП) (De Rycke L. et al., 2005; Bence G. et al., 2006; Лапин С.В., Тотолян А.А., 2006; Борткевич О.П., Білявська Ю.В., 2008;), а останні 2 роки — модифікованого цитрулінованого виметину (анти-МЦВ), що значно підвищило ефективність лабораторної діагностики РА, особливо на ранніх стадіях його розвитку (Новиков А.А. і соавт., 2008). Порівнюючи з 2007 у 2008 р. збільшилася кількість хворих на РА, які перебували на стаціонарному лікуванні у ревматологічному відділенні ЛОКЛ з 416 до 467 (на 11%). Співвідношення кількості чоловіків і жінок становить 1:3, а саме: 29% чоловіків та 71% жінок у 2007 р., 25,4% і 74,6% відповідно у 2008 р. У 2007–2008 рр. вік більшості хворих становив 30–60 років, а саме: 138 (33,1%) і 155 (33,1%) осіб — віком 30–45 років, та 189 (45,4%) і 207 (44,3%) — віком 46–60 років.

СЧВ (М32) було діагностовано у 341 хворого. Частота захворюваності на СЧВ коливається в середньому у межах 38–42 особи на рік, виняток становив 2007 р., коли на стаціонарному лікуванні перебували 52 особи, а у 2008 р. на стаціонарному лікуванні перебували 43 особи, що відповідає середньостатистичним даним. За статевим розподілом зазвичай переважали жінки, співвідношення їх кількості між чоловіками за останні 2 роки коливалося у межах 4–5:1. Процентне співвідношення було у межах 78–83% до 16–21% відповідно. Розподіл хворих на СЧВ за віком у 2007–2008 рр. становив: 18–45 років — відповідно 39 (74,9%) у 2007 та 35 (81,3%) осіб у 2008 р., причому більше половини пацієнтів (64,2%) перебували у віці 20–40 років.

Згідно з даними літератури (Кіт Ю.Я. та співавт., 2008; Насонов Е.Л., 2008; Петров А.В., і соавт., 2008; Ramos-Casals M. et al., 2008), близько у 10% пацієнтів СЧВ дебютує з неврологічної симптоматики, що підтверджує результатами нашого дослідження, при якому з 31 хворого із вперше діагностованим СЧВ, згідно з критеріями діагностики за даними Американської ревматологічної асоціа-

ції (2001), у 3 спостерігалась неврологічна симптоматика, а ще у 2 вона розвинулась у термінальній стадії СЧВ. У 10 хворих із СЧВ визначали каталітичні антитіла, з них 2 мали неврологічну симптоматику, у 4 (40%) вони були виявлені. Раннє виявлення каталітично активних антитіл (ротабзимів) — предиктор розвитку подальших неврологічних ускладнень.

Всім пацієнтам із вперше діагностованим СЧВ для підтвердження діагнозу та визначення схильності до розвитку раннього антифосфоліпідного синдрому (АФС) (Сердюк С.В. і соавт., 2008; Созина А.В. і соавт., 2008) робили аналіз крові на виявлення специфічних антитіл (ANA-Нер 2, aCL-IgG, Annexin/IgG, antiβ2GPI/IgG), які досліджували в Інституті ревматології Польської академії медичних наук (Варшава, Польща) (завідувач — професор Я. Зомбек). У 24,5% хворих встановлені ранні маркери АФС.

У 331 хворого діагностовано ССД (М34.0). З метою верифікації діагнозу ССД у первинних пацієнтів виконували визначення антитіл до топоізомерази-1 (Sci-70) та біопсію шкіри ураженої ділянки з метою подальшого гістологічного дослідження. У середньому частота захворюваності на ССД у ревматологічному відділенні ЛОКЛ становить 36 осіб на рік, якщо порівнювати останні 2 роки, число хворих зросло з 27 у 2007 р. до 42 у 2008. ССД частіше виявляють у жінок, співвідношення їх кількості з чоловіками становить 8–10:1. За останні 2 роки вік більшості хворих становить 30–60 років, з них 55,5% у 2007 та 47,6% у 2008 р. — у віці 46–60 років.

Системні васкуліти (М30) діагностовані у 348 хворих, серед яких переважали вторинні системні васкуліти, зокрема криоглобулінемічний, вузлова еритема, які розвивались на тлі персистенції вірусних (вірусні гепатити В, С, цитомегаловірус, вірус Епштейна — Барр) та бактеріальних (стрептококова, стафілококова, хламідійна) інфекцій. Статистика свідчить, що на системні васкуліти частіше хворіють жінки, їх співвідношення з чоловіками становить 2–2,8:1. За віковим розподілом немає вираженої переваги конкретної вікової групи у захворюваності на васкуліти, це пов'язано з тим, що одні види васкулітів (наприклад криоглобулінемічний васкуліт та хвороба Такаюсу) розвиваються у пацієнтів молодшого віку, а інші (наприклад синдром Черджа — Стросса та грануломатоз Вегенера) — у старших.

Первинні васкуліти виявляють відносно рідко, зокрема за 2007–2008 рр. у ревматологічному відділенні ЛОКЛ перебували на стаціонарному лікуванні 2 пацієнтки з неспецифічним аортоартеріотом (хвороба Такаюсу М31.4), 2 пацієнти — з грануломатозом Вегенера М31.3, 2 пацієнти — з вузликовим поліартеріотом М30.2.

Протягом 1982–2007 рр. у 30 хворих, які перебували у різних відділеннях ЛОКЛ, діагностовано синдром Черджа — Стросса (М30.1) на основі проявів бронхіальної астми, гіпереозинофілії >10% (0,6 Г/л), системних проявів васкуліту, моно- чи полінейропатії (порушення з проявами «рукавичок» і «шкарпеток»), непостійних легених інфільтратів: (мігруючі чи транзиторні), патології навколососових пазух (гострий чи хронічний біль в ділянці на-



вколоносових синусів, на рентгенограми зниження їх прозорості), поліпоз; легневих інфільтратів: мігруючі чи транзиторні, що виявляються при рентгенологічному дослідженні; позасудинні еозинофільні гранулоцити: скупчення еозинофільних гранулоцитів у позасудинному просторі (за даними біопсії); виявлення антитіл до цитоплазми нейтрофільних гранулоцитів (АНЦА) у крові, які за характером флюоресценції розподіляють на два види, а саме антитіла при дифузній флюоресценції (сАНЦА), направлені проти протеїнази-3 — найбільш характерні для гранулематозу Вегенера, та антитіла при перинуклеарній флюоресценції (рАНЦА), направлені проти мієлопероксидази (90%), еластази, катепсину G та інших білків. Антитіла до мієлопероксидази найчастіше виявляють при мікроскопічному поліангіїті, синдромі Черджа — Стросса, СЧВ, РА, антитіла до еластази виявляються при РА та інших СХСТ, антитіла до катепсину G характерні для СЧВ, синдрому Шегрена та Фелті (Чоп'як В.В. та співавт., 2008).

Вторинний геморагічний васкуліт у 2007–2008 рр. встановлено у 23 хворих. Найчастіше його прояви були пов'язані з перенесеними бактеріальними інфекціями, токсичними впливами, онкогематологічними хворобами, солідними пухлинами, застосуванням лікарських засобів.

Кріоглобулінемічний васкуліт діагностовано у 18 хворих, найчастіше (у 93%) відзначали вторинний, який виникає внаслідок перенесених HCV-інфекцій (68%), а також CMV, HBV, крім цього встановлено вплив кріофактору, токсичних чинників.

На основі наших спостережень можна стверджувати, що на фоні тривалої базової, гормональної, терапії в пацієнтів із СХСТ розвивається імунодефіцитний (ІД) синдром-порушення D84.8, наявність якого верифікувалася на основі ретельного аналізу даних анамнезу життя і хвороби, клінічних, лабораторних, особливо імунологічних досліджень. Кількість пацієнтів із СХСТ, яким були проведені розширені імунологічні дослідження, щороку коливалась в межах 18–26% загальної кількості хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні. За останні роки збільшилося число хворих, у яких на фоні СХСТ відзначали розвиток ІД синдрому (32,5%), який клінічно проявляється хронічними, часто рецидивними, атиповими інфекційними комбінаціями (хламідії, токсоплазми, мікоплазми, герпесвіруси, гриби), резистентними до традиційної етіотропної терапії, крім того наявність імунодефіцитного синдрому підтверджувалась такими клінічними даними, як тривалий субфебрилітет чи гіпертермія (більше 1 міс), регіонарна лімфаденопатія (більше 2 міс) (Melikoglu M.A., Melikoglu M., 2008), формування синдромів втомлюваності чи хронічної втоми, піодермії, фурункульози, кандидомікози, тривала регенерація виразок (більше 1 міс).

Як вище зазначено, однією з причин імунодефіцитних порушень у пацієнтів із СХСТ є активовані опортуністичні інфекції, до яких перш за все належать герпесвіруси (Just-Nubling G. et al., 2003; Minarovits J., 2006; Петров А.В., Белоглазова К.В., 2008; Adjei A.A. et al., 2008; Niller H. H. et al., 2008; Ramos-Casals M. et al., 2008; Toussirot E.,

Roudier J., 2008). У зв'язку з цим ми проаналізували поширеність коморбідних герпесвірусних інфекцій серед пацієнтів із СХСТ імунологічними та медико-генетичними методами. Протягом 2007 р. у 85 пацієнтів із СХСТ, а саме у 66 хворих на РА, у 12 хворих на СЧВ, у 3 — із ССД, у 4 — із системним васкулітом, у 59,4% верифікована реплікація хронічної герпесвірусної інфекції шляхом проведення полімеразної ланцюгової реакції щодо виявлення ДНК вірусів у крові, слині, зішкрябі задньої стінки глотки. Результати аналізу молекулярно-генетичних даних свідчать, що у 41 (62,1%) у хворих на РА виявлена моноінфекція HSV 1/2, CMV, EBV, HHV-6, HHV-7; у 9 (13,6%) — асоціація двох вірусів, у 6 (9,1%) — трьох, у 10 (15,3%) — чотирьох вірусів. У 8 (66,7%) хворих на СЧВ виявлена активація EBV-інфекції, у решти 4 (33,3%) — асоціація CMV+EBV. У 2 (66,7%) хворих на ССД виявлена моноінфекція EBV чи CMV і в 1 хворого — асоціація HSV 1+HHV-6. У 3 (75%) хворих на системний васкуліт виявлена асоціація EBV+ HSV 1/2+HHV-6, у 1 — CMV-інфекція. Всім хворим на фоні базової терапії було проведено етіотропну противірусну терапію та у 12 хворих застосовані довенні імуноглобуліни.

При проведенні імунологічних досліджень у пацієнтів із СХСТ виявлено послаблення захоплюючої активності полінуклеарів, зменшення НСТ-тесту (спонтанного і стимульованого), комплементарної активності сироватки крові, що свідчить про ослаблення природженої першої ланки імунологічного нагляду і є сприятливим фоном для хронізації процесу і розвитку в подальшому набутого імунодефіцитного та підтримання автоімунного синдромів. Характерними особливостями стану імунної системи були також абсолютний лімфоцитоз, лімфопенія, моноцитоз у загальному аналізі крові; зміни кількості Т- і В-лімфоцитів, NK-клітин та субпопуляцій лімфоцитів.

Особливо важливе значення для визначення фази активності відводиться протеїнограмі, рівню білків запалення, а також спеціальним імунологічним показникам (рівень ЦІК, комплементарна активність, IgM, IgG, TNF- $\alpha$ , кількість активованих лімфоцитів: CD 71<sup>+</sup>, CD 25<sup>+</sup>, CD HLA DR<sup>+</sup> лімфоцитів). На основі даних щодо кількості активованих лімфоцитів визначали ступінь агресії автоімунного запалення та основні підходи до лікування цих хворих. Для визначення показань до застосування інфліксимабу обов'язково проводили дослідження концентрації TNF- $\alpha$  у сироватці крові у пацієнтів із СХСТ.

При формуванні діагнозу імунодефіцитного порушення (D84.8) враховували етіологічні чи тригерні чинники, патогенетичний тип, вид клінічного синдрому, характер перебігу, ступінь імунної недостатності та функціональний клас. Розрізняли такі етіологічні чи тригерні чинники імунодефіцитного синдрому: інфекційний, який формується внаслідок тривалої дії інфекційного збудника, в тому числі умовно-патогенного (вірусний, бактеріальний, протозойний, грибковий, гельмінтний); токсичний, який розвивається при тривалому впливі екзо- та ендотоксинів, ксенобіотиків, лікарських засобів тощо; метаболічний розвивається за умов

тривалого порушення обміну речовин; фізичний — за умов тривалої дії на організм людини іонізуючого та ультрафіолетового опромінення, дії високих частот і полів тощо; психогенний розвивається за умов тривалої дії психоемоційного перенавантаження, стресів, захворювань ЦНС тощо; посттравматичний (в тому числі операційний — тривалі й часті оперативні втручання, включаючи на лімфоїдних органах). Виділяють також типи імунodefіцитів: лімфоцитарний (характеризується стійкими кількісними і/або функціональними змінами Т-клітинної ланки імунної системи); антитілозалежний (характеризується стійкими кількісними і/або функціональними змінами В-клітинної ланки імунної системи, в тому числі продукції імунoglobulinів); фагоцитарний (характеризується стійкими кількісними і/або функціональними змінами фагоцитуючих клітин); комплементарний (характеризується стійкими змінами рівня та активності компонентів комплементу і комплементарної активності); комбінований імунodefіцит (характеризується стійкими кількісними і/або функціональними змінами показників двох чи більше ланок імунної системи).

У своїй практиці у пацієнтів із СХСТ нами найчастіше діагностований інфекційний, метаболічний, токсичний чи психогенний види імунodefіцитного синдрому з більш частим формуванням його комбінованого типу з переважним ураженням фагоцитарної лімфоцитарної ланок імунної системи.

Залежно від клінічних проявів синдромів виділяють такі клінічні форми: інфекційна, інфекційно-автоімунна, інфекційно-алергічна форма (в тому числі IgE-залежна, реакінова); імунoproliferativна (з формуванням та нагромадженням тканинної маси мононуклеарного клітинного складу, збільшенням розмірів лімфатичних вузлів, печінки, селезінки, мигдаликів, аденоїдів тощо); неопластична (ураження імунної системи у онкологічних хворих); нейроендокринна форма (синдром хронічної втоми, дисменореї, пролактинемічні та психоемоційні синдроми та хвороби тощо). Результати проведеного аналізу показників імунної системи в пацієнтів із СХСТ свідчать, що інфекційно-автоімунна форма виявлялася у 68–80%, алергічна форма діагностувалася у 14–16% хворих, нейроендокринна — у 10–12%, імунoproliferativна — у 8–10%, неопластична — у 4–5%. Ранніми проявами імунозалежних ускладнень у пацієнтів із СХСТ були також антифосфоліпідний, гіперімунoкомплексний, гіпокомплементарний, кріогlobulinемічний, реакіновий еозинофільний, лімфоцитопенічний, нейтропенічний синдроми тощо. Ці ускладнення часто формують розвиток вторинних васкулітів на фоні СХСТ.

У пацієнтів із СХСТ на основі анамнезу відзначали прояви імунopatологічних синдромів як предиктори в подальшому розвитку автоімунної нозології, синдрому тривалої гарячки, синдрому втоми, лімфоаденопатії нез'ясованого генезу.

При встановленні діагнозу імунodefіцитного порушення також визначали ступінь імунної недостатності: при відхиленні антитілозалежних імунологічних показників до 30% встановлювали імунну

недостатність I ступеня, на 30–50% — II ступеня, >50% — III ступеня. У пацієнтів із СХСТ найчастіше діагностували імунну недостатність I та II ступеня, рідко — III ступеня. Функціональний клас ІД-синдрому розподілявся на субкомпенсований у переважної (75%) кількості хворих, рідше компенсований (13%) та декомпенсований (12%).

На основі діагностичних підходів до виявлення ІД-порушень у пацієнтів із СХСТ розробляються підходи до патогенетичної імунотропної терапії таких хворих.

Таким чином, дослідження стану імунної системи в пацієнтів із СХСТ дає змогу практичним лікарям визначити особливості перебігу основної хвороби, ступінь активності автоімунного запалення, можливості формування ускладнень, в тому числі імунозалежних, що є доцільним для призначення патогенетично обґрунтованого лікування, його інтенсивності й тривалості.

## ВИСНОВКИ

1. Протягом останніх років збільшилась кількість хворих молодого і середнього віку на РА, системні васкуліти, СЧВ, ССД, що посилює соціальні проблеми цих хвороб.

2. На фоні гормональної та базисної терапії у 10% пацієнтів із СХСТ формується набутий імунodefіцитний синдром.

3. Розширені імунологічні дослідження, з одного боку, сприяють чіткій діагностиці СХСТ, з іншого — виявленню ранніх предикторів первинних та вторинних імунopatологічних синдромів, які є підґрунтям до формування імунозалежних ускладнень, перш за все васкулітів та фоні СХСТ.

4. На основі визначення етіології, патогенезу, клініки, виду, типу, форми, імунodefіцитного порушення, за МКХ-10, визначається варіант імунотерапії та схема її проведення на основі протокольного підходу до ведення цих хворих.

## ЛІТЕРАТУРА

**Бенца Т.** (2005) Системная красная волчанка: современные представления. Ліки України, 12: 18–24.

**Борткевич О.П., Білявська Ю.В.** (2008) Клініко-діагностичне значення антитіл до циклічного цитрулінового пептиду у пацієнтів різною тривалістю ревматоїдного артриту. Укр. ревматол. журн., 3(33): 58–63.

**Гусева И.А., Насонов Е.Л.** (2008) Современные иммуногенетические и иммунологические аспекты ревматоидного артрита. Вест. Рос. АМН, 6: 7–19.

**Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М., Трофименко Н.А., Горбатовський Я.А.** (2005) Молекулярные механизмы иммунопатогенеза и терапии при ревматоидном артрите. Тер. архив. 12: 88–91.

**Кіт Ю.Я., Магорівська І.Р., Гаврилюк А.М., Чоп'як В.В., Толстяк Я.Ф., Білий Р.О., Стойка Р.С.** (2008) Біохімічні властивості антитіл у хворих на системний червоний вовчак. Імунологія та алергологія 3: 66–71.

**Коваленко В.М.** (2007) Ураження кісткової та хрящової тканини у хворих на ревматичні хвороби суглобів: моніторинг та напрямки фармакотерапії (Матеріали пленуму). Укр. ревматол. журн., 3(29): 65–69.

**Коваленко В.М., Шуба Н.М., Гайко Г.В., Корж М.О., Проценко Г.О.** (2004) Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб, Київ, 214 с.

**Лапин С.В., Тотолян А.А.** (2006) Иммунологическая лабораторная диагностика ревматических заболеваний. Человек, Санкт-Петербург, 68 с.

**Насонов Е.Л. (ред.)** (2008) Клинические рекомендации. Ревматология. GEOTAR-Медиа, Москва, 262 с.

**Нейко С.М., Яцишин Р.І., Драгомерецька О.І.** (2008) Імунологічні ланки патогенезу системної склеродермії та системного червоного вовчачка та їх вплив на розвиток серцевої недостатності. Укр. ревматол. журн., 2(32): 73–77.

**Новиков А.А., Александрова Е.Н., Каратеев Д.Е. и др.** (2008) Диагностическое значение антител к модифицированному цитруллинированному виметину при раннем ревматоидном артрите. Клин. лаб. диагностика, 8: 27–29.

**Петров А.В.** (2004) Прогностическая значимость некоторых показателей клеточного иммунитета у пациентов с ревматоидным артритом. Укр. ревматол. журн., 1(15): 52–57.

**Петров А.В., Захарова С.Н., Алексеева А.А.** (2008) Неврологические симптомы в дебюте ревматических заболеваний: описание трех клинических случаев. Укр. ревматол. журн., 1(31): 46–53.

**Петров А.В., Белоглазова К.В.** (2008) Частота инфекционных осложнений у больных ревматоидным артритом – носителей вирусной инфекции семейства *herpesviridae* при применении метотрексата и сульфасалазина. Укр. ревматол. журн., 3(33): 48–51.

**Протокольний підхід з надання медичної допомоги хворим на автоімунні ревматичні хвороби (методичні рекомендації)** (2007) Львів., 47 с.

**Сердюк С.В., Селиванов Г.Е., Баркаган З.С.** (2008) Значение определения антител к В<sub>2</sub>-гликопротеину-1 в распознавании степени тромбогенности при антифосфолипидном синдроме. Клин. лаб. диагностика, 3: 38–39.

**Сигидин А.Я., Лукина Г.В.** (2008) Современная биологическая терапия ревматоидного артрита. Вест. Рос. АМН 6: 19–23.

**Созина А.В., Иливанова Е.П., Шульман А.М.** (2008) Клинико-диагностическое значение выявления антинуклеарного фактора, антител к двуспиральной ДНК и кардиолипину у больных системной красной волчанкой. Клин. лаб. диагностика., 5: 44–47.

**Чоп'як В.В., Потьомкіна Г.О., Вальчук І. В., Синенька М.Ю., Ліщук-Якимович Х.О., Синенький О.В.** (2008) Виявлення різних видів автоантител у хворих на системні автоімунні хвороби сполучної тканини. Інформаційний лист № 92, Київ, 6 с.

**Шуба Н.М.** (2004) Сучасний погляд на механізми дії та застосування глюкокортикостероїдів у лікуванні пацієнтів з ревматичними захворюваннями. Укр. ревматол. журн., 1: 7–11.

**Adjei A.A., Armah H.B., Gbagbo F. et al.** (2008) Seroprevalence of HHV-8, CMV, and EBV among the general population in Ghana, West Africa. BMC Infect Dis., 18(8): 111.

**Bence G., Erzebet T., Edit T. et al.** (2006) Citrullination: A posttranslational modification in health and disease. Inter. J. Biochem. Cell Biology, 38: 1662–1677.

**Bilyu R., Antonyuk V., Havrylyk A., Stoika R.** (2007) Novel approaches for apoptosis measurement at autoimmune diseases. 2<sup>nd</sup> Polish-Ukrainian Weigl Conference «Microbiology in the XXI century» Warsaw Agricultural University – SGGW, 24–26 September 2007, 158–160.

**Cutolo M., Vallagio B., Clavioto Ch. et al.** (2002) Sex hormones and rheumatoid arthritis. Autoimmunity Reviews, 1: 284–289.

**De Rycke L., Verhelts X., Kruihof E. et al.** (2005) Rheumatoid factor, but not anti-citrullinated protein antibodies is modulated by infliximab treatment in rheumatoid arthritis. Ann. Reum. Dis., 64: 299–302.

**D'Cruz D.P., Rhamashta M.A., Hughes G.R.** (2007) Systemic lupus erythematosus. Lancet., 369: 587–596.

**Ippolito A., Petri M.** (2008) An update on mortality in systemic lupus erythematosus. Clin. Exp. Rheumatol., 26(5 Suppl 51): 72–79.

**Janko C., Schorn C., Grossmayer G.E., Frey B., Hermann M. et al.** (2008) Inflammatory clearance of apoptotic remnants in systemic lupus erythematosus (SLE). Autoimmun. Rev., 8: 9–12.

**Jonson S.R., Glaman D.D., Schentag C.T., Lee P.P.** (2006) Quality of life and functional status in systemic sclerosis compared to other rheumatic diseases. J. Rheumatol., 33(6): 1117–1122.

**Just-Nubling G., Korn S., Ludwig B., Stephan C. et al.** (2003) Primary cytomegalovirus infection in an outpatient setting-laboratory markers and clinical aspects. Infection., 31(5): 318–323.

**Kuhn A., Beissert S., Krammer P.H.** (2009) CD 4(+)CD 25(+) regulatory T cells in human lupus erythematosus. Arch Dermatol Res., 301(1): 71–81.

**Lee P.P., Lee T.L., Ho M.H., Wong W.H., Lau Y.L.** (2007) Recurrent major infections in juvenile-onset systemic lupus erythematosus – a close link with long-term disease damage. Rheumatology (Oxford), 46(8): 1290–1296.

**Melikoglu M.A., Melikoglu M.** (2008) The clinical importance of lymphadenopathy in systemic lupus erythematosus. Acta Rheumatol. Port., 33(4): 402–406.

**Minarovits J.** (2006) Epigenotypes of latent herpesvirus genomes. Curr. Top Microbiol. Immunol., 310: 61–80.

**Niller H.H., Wolf H., Minarovits J.** (2008) Regulation and dysregulation of Epstein-Barr virus latency: implications for the development of autoimmune diseases. Autoimmunity, 41(4): 298–328.

**O'Garra A.** (1998) Cytokines induce the development of functionally cells supsents. Immunity., 8(3): 275–283.

**Pan Y., Sawalha A.H.** (2009) Epigenetic regulation and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Transl. Res., 153(1): 4–10.

**Sheriff A., Gaipi U.S., Voll R.E., Kalden J.R., Hermann M.** (2004) Apoptosis and systemic lupus erythematosus. Rheum. Dis. Clin. North. Am., 30(3): 505–527.

**Toussirot E., Roudier J.** (2008) Epstein-Barr virus in autoimmune diseases. Best Pract Res Clin Reumatol., 22(5): 883–896.

**Ramos-Casals M., Cuadrado M.J., Alba P., Sanna G. et al.** (2008) Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: description of 23 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore), 87(6): 311–318.

## СИСТЕМНЫЕ БОЛЕЗНИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: ОПЫТ РАБОТЫ

**В.В. Чопяк, Г.А. Потемкина,  
М.Ю. Синенькая, А.М. Гаврылюк,  
О.В. Синенький, И.В. Вальчук,  
К.А. Лищук-Якимович, Н.В. Маритчак,  
Н.Э. Личковская, Я.Ф. Толстяк,  
Т.В. Головач, Е.Н. Недишко, Е.В. Горбаль**

**Резюме.** Работа посвящена анализу нозологической структуры системных заболеваний соединительной ткани среди стационарных больных Львовской обласной клинической больницы в течение 2000–2008 гг. Результаты иммунологических исследований свидетельствуют, что у пациентов с аутоиммунной патологией на фоне применения иммуносупрессивной терапии формируется иммунодефицитное нарушение этиологической, патогенетической, клинической формы, которое требует применения иммуноотропных препаратов в зависимости от клинико-иммунологических особенностей.

**Ключевые слова:** системные болезни соединительной ткани, вторичный иммунодефицит, иммунодиагностика.



## SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES: PROFESSIONAL EXPERIENCE

V.V. Chopyak, G.O. Potomkina, M.Yu. Synenka,  
A.M. Gavrilyk, O.V. Synenkyi, I.V. Valchyk,  
Kh.O. Lishchych-Yakymovich, N.V. Maritchak,  
N.E. Lychkovska, J.F. Tolstyak, T.V. Golovach,  
O.M. Nedischko, K.V. Gorbai

**Summary.** This work is devoted to the systemic autoimmune diseases nosological structure analysis among the patients of Lviv regional

clinical hospital during 2000–2008 years. It was estimated, that it could be formed different types, kinds and etiologic, pathogenetic and clinic forms of the immunodeficiency disorders in the patients with systemic autoimmune diseases on the base of immunosuppressive therapy application. In dependence of the clinic immunological specifics these disorders need some immunotherapy.

**Key words:** systemic autoimmune diseases, immunodeficiency, immunodiagnostic.

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### FDA запрашивает больше информации по ривароксабану

По материалам

[www.bloomberg.com](http://www.bloomberg.com); [www.cnn.com](http://www.cnn.com)

28 мая Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA) направило в адрес компаний «Bayer» и «Johnson&Johnson» завершающее ответное письмо (complete response letter) относительно заявки на препарат Xarelto/Ксалерто® (ривароксабан), предназначенный для применения в целях профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии у пациентов, подвергшихся протезированию тазобедренного или коленного сустава.

Компании не уточнили характер вопросов управления, однако отметили, что FDA не запрашивало новых клинических или неклинических данных по безопасности или эффективности препарата.

Фармкомпании указали, что изучат письмо и ответят на вопросы FDA как можно быстрее. Руководители «Bayer» и «Johnson&Johnson» также добавили, что они уверены в положительном соотношении польза/риск ривароксабана. Аналитик из инвестиционного банка «Leerink Swann&Co.» Рик Вайз (Rick Wise) прокомментировал новость так: «На наш взгляд, вопросы не слишком затруднительные, и компания сможет предоставить ответ максимально быстро. Мы ожидали потенциальную задержку одобрения Xarelto, и это завершающее ответное письмо не влияет на текущие прогнозы относительно будущих продаж». По словам Р. Вайза, в случае одобрения ежегодные объемы продаж препарата могут достичь 4 млрд дол. США.

Напомним, что в марте члены консультативного комитета проголосовали в соотношении 15:2 за то, что клинические данные свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности Xarelto.

### Тадалафил одобрен FDA для лечения легочной гипертензии в США

По материалам [ir.unither.com](http://ir.unither.com);

[www.forbes.com](http://www.forbes.com); [www.bizjournals.com](http://www.bizjournals.com)

Компания «United Therapeutics» объявила 26 мая о том, что FDA одобрило ее препарат Adcirca (тадалафил) для лечения легочной артериальной гипертензии. Тадалафил, который маркируется компанией «Eli Lilly&Co.» под торговой маркой Cialis®/Сиалис® для лечения эректильной дисфункции, является первым ингибитором фосфодиэстеразы 5 для лечения легочной артериальной гипертензии.

Напомним, что соглашение о заключении лицензионного соглашения о совместном маркетинге на американском рынке препарата тадалафил для лечения легочной гипертензии между этими двумя компаниями было заключено в ноябре 2008 г.

«United Therapeutics» приобрела права на маркетинг данного препарата на территории США в качестве терапевтического средства для лечения легочной артериальной гипертензии у компании «Eli Lilly&Co.» в прошлом году. Комментируя одобрение FDA, аналитик Теренс Флинн (Terence Flynn) из «Lazard Capital Markets» отметил, что, по его мнению, Adcirca побьет акции Revatio (силденафил, «Pfizer») на рынке препаратов для лечения легочной артериальной гипертензии благодаря более удобному дозированию и сравнительно низкой стоимости. Ежегодные продажи Adcirca, по прогнозам аналитиков, могут достигать своего пика в более чем 150 млн дол. США в Североамериканских Штатах.

Роджер Джеффс (Roger Jeffs), главный операционный директор «United Therapeutics», заявил, что маркетинг препарата планируется начать в начале августа. Акции «United Therapeutics» в связи с этим возросли в цене на 12,7%.

### FDA сообщает о фальсификации данных на заводе «Ranbaxy»

По материалам [www.fda.gov](http://www.fda.gov);

[news.moneycentral.msn.com](http://news.moneycentral.msn.com); [www.bloomberg.com](http://www.bloomberg.com)

25 февраля Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA) сообщило о фальсификации результатов исследований препаратов, заявки на которые находятся на рассмотрении в управлении или уже одобрены, на заводе «Ranbaxy Laboratories» в Паонта Сахиб (Индия). FDA прекратило рассмотрение каких-либо заявок на новые препараты, имеющие отношение к этому заводу.

Как отметили в управлении, изучение нарушений в ходе исследований продолжалось в течение нескольких лет, однако только сейчас появилось достаточно оснований для отклонения заявок. Был поднят вопрос о достоверности данных, на которых основывались заявки компании, подчеркнула Дебора Оттор (Deborah Autor) из Центра по оценке и исследованию лекарственных средств (Center for Drug Evaluation and Research) FDA. Управление призвало «Ranbaxy» к сотрудничеству в решении вопросов полноты и надежности этих данных.

Три генерических препарата, прошедшие испытания на заводе в Паонта Сахиб, но произведенные в Нью-Джерси, все еще доступны на американском рынке. FDA сообщило, что риски для здоровья при применении препаратов «Ranbaxy», в настоящее время маркируемых в США, не выявлены, однако управление продолжит исследования эффективности и безопасности продуктов, связанных с указанным заводом.